13 AN

Über die Darstellung von Pyridinderivaten mit potentieller Kreislaufwirkung

von

FRIEDRICH KOPPE

1960

Ueber die Darstellung von Pyridinderivaten mit potentieller Kreislaufwirkung

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Friedrich Koppe
aus Etelsen

Hamburg 1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt von der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg
auf Antrag von Professor Dr. F. Zymalkowski

Hamburg, den Professor Dr.

Dekan

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
vom 1. Februar 1958 bis zum 30. September 1959 am
Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
und vom 20. Oktober 1959 bis zum 31. März 1960 am
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
unter Aufsicht von Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski
ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. Felix Zymalkowski
möchte ich an dieser Stelle für die zahlreichen
Anregungen und für die Förderung meiner Arbeit
aufrichtig danken.

Herrn Prof. Dr. Behrens und Herrn Dr. Ohnesorge danke ich
für die Ausführung der biologischen Teste im
Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.

Dem Verband der Chemischen Industrie e.V.
danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	7
2. Allgemeiner Teil	12
21. Pyridinderivate	
211. Darstellung von ß-Pyridyl(3)-alkylaminen	12
212. N-Alkylierung von primären ß-Pyridyl(3)-ß-oxy-alkylaminen und primären ß-Pyridyl(3)-alkyl-aminen	14
213. Darstellung von 2-Pyridyl(3)-morpholinen	18
22. Piperidinderivate	
221. Darstellung von ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylaminen	22
222. Darstellung der primären und sekundären ß-Piperidyl(3)-alkylamine und des 2-Piperidyl(3)-morpholins	24
3. Pharmakologische Uebersicht	25
4. Zusammenfassung	28
5. Beschreibung der Versuche	29
6. Literaturverzeichnis	52

1. Einleitung und Problemstellung

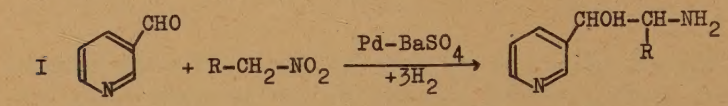
Wie aus der Literatur bekannt ist, geht die blutdrucksteigernde Wirkung adrenalinähnlicher Verbindungen weder verloren, wenn der Benzolring abgewandelt, noch wenn er durch geeignete Heterocyclen ersetzt wird[1]. Nicht beschrieben und untersucht wurden bisher Verbindungen mit Pyridin anstelle des Benzols; gerade diese schienen uns aber von besonderem Interesse zu sein. Abgesehen davon, daß die moderne Arzneimittelsynthese immer wieder Beispiele dafür bringt, daß Wirkung und Verträglichkeit bekannter Synthetika durch Einführung des Pyridinringes verbessert werden können, scheint dieser Heterocyclus grundsätzlich einige günstige Eigenschaften mitzubringen. Zunächst ist er nicht körperfremd, und seine einfacheren Derivate lassen dementsprechend nur geringe Toxizität erwarten. Adrenalinähnliche Pyridinabkömmlinge müssen ferner sehr gut wasserlöslich sein; hätten sie ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie die Benzolderivate, so wäre das ein zweiter, wesentlicher Vorteil.

Schließlich weiß man seit einiger Zeit, daß einer der einfachsten Vertreter der Verbindungsklasse der ß-Pyridyl-ß-oxyalkylamine, das ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, tatsächlich adrenalinähnliche Eigenschaften hat[2].

Deshalb stellten wir uns die Aufgabe, zu prüfen, ob sich die Wirkung des ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamins steigern und möglichst auch verlängern läßt. Dabei versprachen wir uns gleichzeitig interessante Feststellungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung.

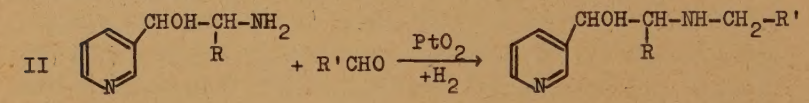
Das einfache ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin ist bekannt[2]. Zur Abwandlung in der Seitenkette wurden drei Wege beschritten:

1. Die Verzweigung der Kohlenstoffkette: Z.B.



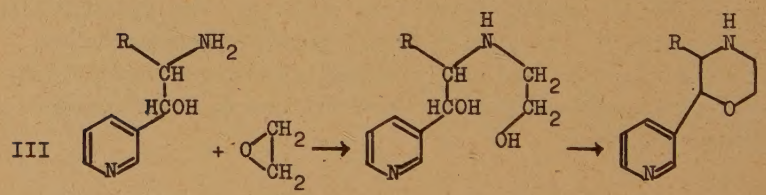
R = CH_3, C_2H_5

2. Die Alkylierung des Stickstoffatoms: Z.B.



R = H, CH_3, C_2H_5 R' = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5

3. Der Ringschluß der Seitenkette zum Morpholinring: Z.B.



R = H, CH_3, C_2H_5

Der Morpholin-Ringschluß schien besonders interessant zu sein. Man konnte vermuten, daß dadurch der Abbau der Verbindung im Organismus erschwert werden würde, was gleichbedeutend mit einer Verlängerung der pharmakologischen Wirksamkeit wäre.

Ferner stellten wir uns die Aufgabe, die OH-Gruppe aus der Seitenkette zu eliminieren. Da vor mehreren Jahren die sauer-

stoff-freien Verbindungen des Ephedrins und Norephedrins, das Pervitin und das Benzedrin, große Bedeutung durch ihre zentralerregende Wirkung erlangten, mußte es also auch bei den entsprechenden Pyridinderivaten von Interesse sein, ob die sauerstoff-freien Verbindungen eine Erregung des zentralen Nervensystems bewirken:

R = H, CH_3, C_2H_5 R' = H, C_2H_5, $CH_2-C_6H_5$

Doch nicht nur durch Abwandlung in der Seitenkette, sondern auch durch Hydrierung des Pyridinringes zum Piperidinring sollte man eine Wirkungssteigerung erhoffen[1)], so daß wir auch die Darstellung aller entsprechenden Piperidinderivate anstrebten.

Alle herzustellenden Verbindungen enthalten ein bis zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, fallen bei der Synthese also als Racemate an. Versuche zur Reindarstellung der optischen Isomeren würden sich aber erst lohnen, wenn sie durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften der Racemate einen besonderen Sinn erhielten.

Bei den uns vorschwebenden Synthesen hatten wir mit einer Reihe von Schwierigkeiten zu rechnen. Ein besonderes Problem stellte z.B. die Monoalkylierung eines primären Amins dar, in dem außer der Aminogruppe gleichzeitig eine alkoholische OH-Gruppe und ein aromatischer Ringstickstoff zugegen waren, die nicht alkyliert werden sollten. Außerdem mußte die Bildung von tertiärem Amin und quartärer Ammoniumbase vermieden werden. Wir beabsichtigten, zur Darstellung der N-alkylierten Verbindungen den Weg der reduktiven Alkylierung zu beschreiten (vergl. Formelbild II S. 8), indem wir ein Gemisch von

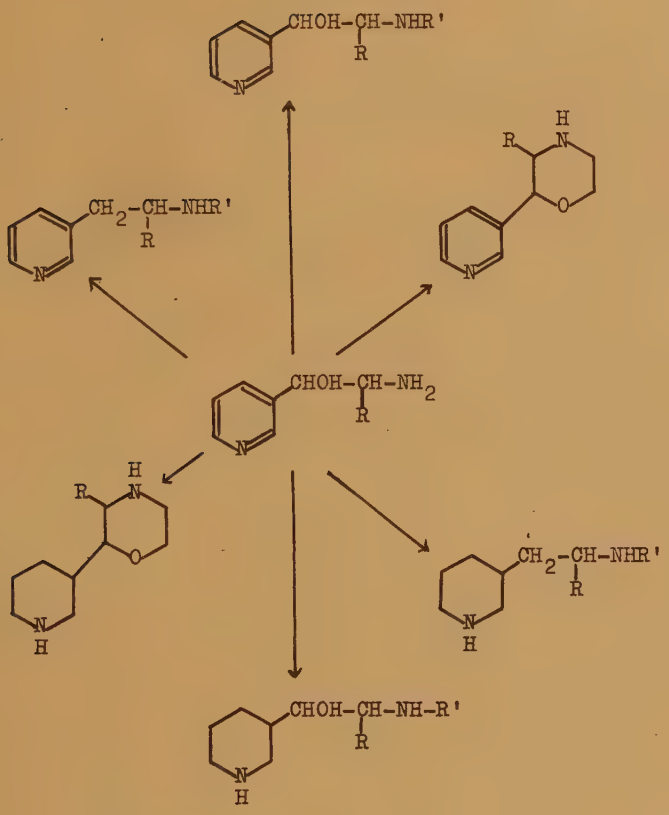
primärem Amin und Aldehyd hydrierten. Dabei tauchte das Problem der Katalysatorwahl auf. Pyridinderivate lassen sich erfahrungsgemäß nicht besonders leicht katalytisch hydrieren. Die beabsichtigte selektive Hydrierung der primär gebildeten Schiff'schen Base unter Erhaltung der alkoholischen OH-Gruppe und des Doppelbindungssystems im Pyridinring konnte also auf Schwierigkeiten stoßen. Es war somit zu prüfen, ob sich ein Katalysator finden ließ, dessen Aktivität so beschaffen war, daß sie für die Hydrierung der Doppelbindung der Schiff'schen Base ausreichte, die übrigen hydrierbaren Stellen aber intakt ließ. Eine saure Reaktion während der Umsetzung mußte auf jeden Fall vermieden werden, da sonst mit dem Zerfall der primär gebildeten Schiff'schen Base gerechnet werden mußte. Außerdem brachte ein saures Reaktionsmedium die Gefahr einer Ringhydrierung und der Eliminierung der OH-Gruppe mit sich[3].

Chemisch sehr reizvoll war auch die Morpholinsynthese (vgl. Formelbild III S. 8). R o t h [4] teilte mit, daß Epoxyde mit Pyridinderivaten gefärbte Umsetzungsprodukte ergeben, eine Reaktion, die auch zum Nachweis des Pyridinringes empfohlen wird. Es war also zu prüfen, ob trotz dieser Konkurrenzreaktion die beabsichtigte Umsetzung gelingt. Mittels der reduktiven Alkylierung sollte nach dem Dehydratisieren das Morpholinderivat auch aus dem primären Amin und Glykolaldehyd zugänglich sein (vgl. Formelbild IX S. 21).

Zusammengefaßt traten im Verlauf unserer Arbeiten folgende interessante chemische Probleme auf: Aus dem gleichen Ausgangsstoff ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamin - wegen seiner leichten Zugänglichkeit - durch selektive Hydrierung darzustellen (vgl. Uebersicht S. 11):

1. Primäre und sekundäre ß-Pyridyl(3)-alkylamine
2. Sekundäre ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine
3. 2-Pyridyl(3)-morpholine
4. Primäre und sekundäre ß-Piperidyl(3)-alkylamine
5. Primäre und sekundäre ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylamine
6. 2-Piperidyl(3)-morpholine.

Uebersicht


CHOH-CH-NHR'
R
N
H
R
N
O
CH2-CH-NHR'
R
N
CHOH-CH-NH2
R
N
H
R
N
O
N
H
CH2-CH-NHR'
R
N
H
CHOH-CH-NH-R'
R
N
H

2. Allgemeiner Teil

21. Pyridinderivate

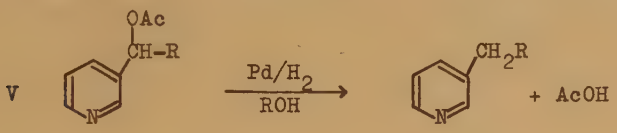
211. Darstellung von ß-Pyridyl(3)-alkylaminen

Die Darstellung von ß-Pyridyl(3)-äthylamin ist wiederholt beschrieben worden. Nach einer Mitteilung von B u r r u s und P o w e l l [3] läßt sich die Verbindung darstellen durch katalytische Hydrierung von Nicotinoylaminomethan-dihydrochlorid mit Platin-Schwarz (Adams-PtO_2-Katalysator[5]). Denselben Stoff soll man auch erhalten, wenn man ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin mit PtO_2 hydriert. Diese Hydrierung soll nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff beendet sein und das ß-Pyridyl(3)-äthylamin in 95%-iger Ausbeute liefern. Einige Jahre vorher hatten N i e m a n n und H a y s [6] die Verbindung aus Pyridyl(3)-alanin darstellen können. D o r n o w und S c h a c h t [7] gewannen ß-Pyridyl(3)-äthylamin durch Hofmann'schen Abbau von Pyridyl(3)-propionsäureamid in einer Ausbeute von 65-70%. Ein paar Jahre später waren es B u r g e r und W a l t e r jr.[8], die ß-Pyridyl(3)-isopropylamin aus Pyridyl(3)-aceton durch Leuckart-Reaktion darstellten. Aus der neuesten Literatur stammt eine Darstellungsmethode für das ß-Pyridyl(3)-äthylamin von M e r z und S t o l t e [9], die durch Reduktion von Pyridyl(3)-nitroäthylen mit verkupfertem Zinkstaub in 35,5%-iger Ausbeute zu der gewünschten Verbindung kamen.

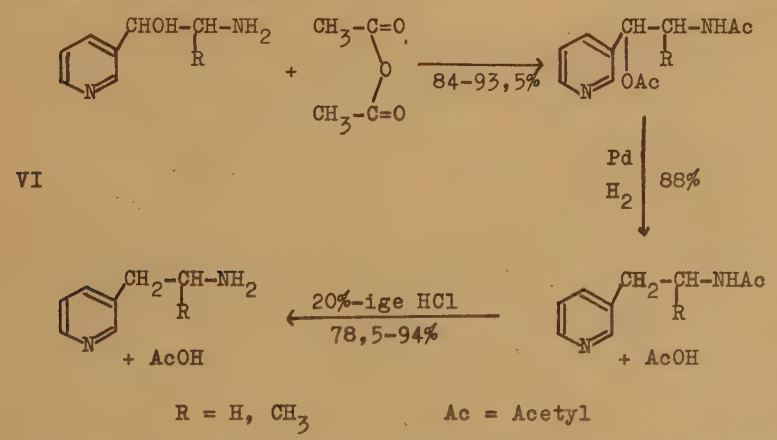
Da für uns das ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin als Ausgangsmateria bequem zugänglich war und nach der Literatur daraus das ß-Pyridyl(3)-äthylamin in 95%-iger Ausbeute erhalten werden sollte, wiederholten wir den Versuch von B u r r u s und P o w e l (loc.cit.). Dabei kamen wir jedoch zu einem völlig anderen Er-

gebnis, worüber in einem anderen Kapitel dieser Arbeit berichtet werden soll.

Da es uns nach den Angaben von B u r r u s und P o w e l l nicht geglückt war, das ß-Pyridyl(3)-äthylamin darzustellen, benutzten wir eine Methode, über die Z y m a l k o w s k i [10] bei der Umwandlung von Arylcarbinolen in Desoxyverbindungen durch katalytische Reduktion ihrer Ester berichtete:



Dazu wurden die ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine zunächst mit einem Ueberschuß an Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Diacetate verwandelt. Durch katalytische Hydrierung an Pd-$BaSO_4$-Katalysator (nach K u h n [11]) wurde dann die Estergruppierung hydrogenolytisch gespalten und anschließend das Amid durch Kochen mit 20%-iger Salzsäure zu dem ß-Pyridyl(3)-alkylamin verseift:



R = H, CH_3 Ac = Acetyl

Die Synthese verlief in allen Stufen mit sehr guten Ausbeuten und dürfte eine wesentliche Verbesserung gegenüber den bestehen-

den Methoden darstellen. Sie gestattet als erste die Synthese von ß-Pyridyl(3)-alkylaminen mit praktisch beliebigen Variationen in der Seitenkette.

212. N-Alkylierung von primären ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylaminen und primären ß-Pyridyl(3)-alkylaminen

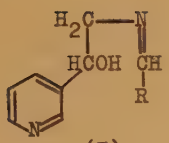
Ein gebräuchliches Verfahren zur Darstellung sekundärer Amine besteht in der katalytischen Reduktion von Kondensationsprodukten aus Ammoniak, Aminen oder Aminoalkoholen und Carbonylverbindungen bzw. in der reduktiven Alkylierung von Ammoniak, Aminen oder Aminoalkoholen mittels Carbonylverbindungen.

Dazu sind drei Methoden angezeigt[12]:

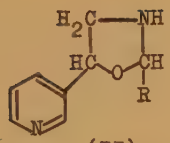
a) Man behandelt ein Gemisch aus primärem Amin und Carbonylverbindung oder eine beide Komponenten enthaltende Lösung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators.

b) Die Carbonylverbindung wird allmählich einem Gemisch von primärem Amin, Wasserstoff und Hydrierungskatalysator zugesetzt. Diese Methode hat sich vor allem bei Umsetzungen mit unbeständigen und zur Aldolkondensation neigenden aliphatischen Aldehyden bewährt.

c) In einigen Fällen ist es angebracht, zunächst das Kondensationsprodukt zu isolieren, das bei Umsetzungen von Aminoalkoholen mit Carbonylverbindungen entweder eine Schiff'sche Base (I) oder ein Oxazolidin (II) sein kann[13]:

VII 

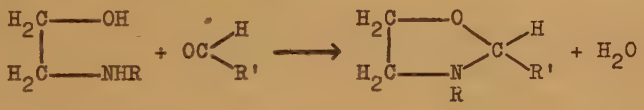
(I)



(II)

R = H, Alkyl

Die Kondensation von Carbonylverbindungen mit Aminoalkoholen wurde zuerst von K n o r r und M a t h e s [14] studiert. Sie beobachteten, daß sich Oxazolidine leicht durch Einwirkung von Aldehyden auf primäre oder sekundäre Oxyäthylamine im Sinne der Gleichung

VIII 

R, R' = H, Alkyl

gewinnen lassen.

Heute führt man die Reaktion so durch, daß man äquimolare Mengen der Reaktionspartner in benzolischer Lösung unter Rückfluß kocht und das bei der Reaktion entstehende Wasser kontinuierlich in einem Wasserabscheider sammelt[15].

Es muß jedoch mit Nachdruck auf die großen Unterscheidungsschwierigkeiten zwischen Oxazolidinen und Schiff'schen Basen auf der Grundlage von rein chemischen Beweisstücken hingewiesen werden. Voraussichtlich stehen die beiden Tautomeren in einem Gleichgewicht, das sich bei Destillation zeitweilig zugunsten des flüchtigeren Oxazolidins verschiebt. Eine Substanz dieser Art sollte man weder als Oxazolidin noch als Schiff'sche Base ansprechen, wenn nicht Kriterien vorhanden sind, die zwischen beiden Formen entscheiden. Diese Kriterien sind vorzugsweise physikalischer Natur, wie Molekularrefrak-

tion, IR-Werte, UV- und Dipolangaben[16].

Charakteristisch für Schiff'sche Basen ist ein molares Extinktionsmaximum von 17000 bei 2470 Å.

Für das Endprodukt der katalytischen Reduktion zum sekundären Amin ist jedoch nicht entscheidend, welche tautomere Form des Zwischenproduktes vorliegt. Beide Formen lassen sich glatt zu N-substituierten Oxyalkylaminen hydrieren[17,18].

C o p e und H a n c o c k (loc.cit.) stellten durch katalytische Reduktion einer Mischung von Oxyäthylaminen mit verschiedenen Ketonen und Aldehyden eine ganze Anzahl von N-Alkyl-ß-oxyäthyl-aminen in sehr guten Ausbeuten her. Sie benutzten Adams-PtO_2 als Hydrierungskatalysator und absoluten Alkohol als Lösungsmittel. Die Hydrierungszeiten schwankten bei Zimmertemperatur und 1-2 Atm. H_2-Druck zwischen drei und zehn Stunden. Bei Verwendung von Pd-Holzkohle und Essigsäure belief sich die Hydrierungsdauer auf 20-60 Stunden bei 60°, auch waren die Ausbeuten um 10-20% niedriger. C o p e und H a n c o c k wendeten bei jeder Reaktion das Keton bzw. den Aldehyd im Ueberschuß an (1:1,3 Mol), um die Möglichkeit einer Verunreinigung der Produkte mit Ausgangsamin auszuschalten. Es ist beachtenswert, daß durch den Ueberschuß an Keton oder Aldehyd das N-Monoalkyl-ß-oxyäthylamin nicht bis zum N-Dialkyl-ß-oxyäthylamin weiterreagierte.

Nach Methoden von S e n k u s (loc.cit.) und P f a n z und K i r c h n e r [19] versuchten wir zunächst aus ß-Pyridyl(3)-ß-oxy-isopropylamin mit Paraformaldehyd und Acetaldehyd die entsprechenden Oxazolidine bzw. Schiff'schen Basen darzustellen. Wir erhielten jedoch entweder nur das Ausgangsamin zurück oder Zersetzungsprodukte, die eine Hydraminspaltung vermuten ließen. Nach diesen Fehlschlägen setzten wir die ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine mit verschiedenen Aldehyden

nach der Vorschrift um, wie sie C o p e und H a n c o c k (loc.cit.) angaben (vgl. Formelbild II S. 8).

In allen Fällen konnten wir in guten Ausbeuten die gewünschten N-Alkyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine isolieren, die bisher in der zugänglichen Literatur noch nicht bechrieben sind. Die freien Basen stellten bis auf zwei Ausnahmen farblose Oele dar, die sich häufig nur unter großen Schwierigkeiten in kristalline Dihydrochloride verwandeln ließen.

Durch den positiven Ausfall des folgenden Farbtestes konnte die sekundäre Aminstruktur der von uns erhaltenen Verbindungen nachgewiesen werden[20]: 1-2 Tropfen der Base werden in einigen Tropfen verdünnter Salzsäure gelöst und mit 2-3 Tropfen einer 1%-igen Nitroprussitnatrium-Lösung versetzt, die 10% ihres Volumens an Acetaldehyd enthält. Dann wird mit 2%-iger Natriumkarbonat-Lösung alkalisiert. Bei Anwesenheit eines sekundären Amins tritt eine intensive Blaufärbung ein.

Die entsprechenden N-substituierten ß-Pyridyl(3)-alkylamine wurden in der zugänglichen Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben. Es gibt aber eine Reihe von Veröffentlichungen, die über die Reaktion von Aminen mit 2- und 4-Vinylpyridin berichten, wodurch andere Vertreter dieser Stoffklasse dargestellt werden können[21-24]. Nach den Aufzeichnungen von D o e r i n g und W e i l (loc.cit.) reagiert 3-Vinylpyridin nicht so leicht mit Aminen, da in der Verbindung im Hinblick auf die konjugierten Doppelbindungen andere Resonanzverhältnisse vorliegen. Ueber eine einfache Methode zur Darstellung von N-substituierten Phenyläthylaminen durch Anlagerung von Aminen an Styrol bei Gegenwart von metallischem Natrium oder Kalium berichten W e g l e r und P i e p e r [25].

Im Rahmen unserer eigenen Arbeit lag es nahe, die N-Alkylierung der ß-Pyridyl(3)-alkylamine nach der gleichen Methode zu

versuchen, wie sie zur Darstellung der entsprechenden N-substituierten ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine angewendet worden war.

Während die Umsetzung des ß-Pyridyl(3)-isopropylamins mit Acetaldehyd und die des ß-Pyridyl(3)-äthylamins mit Benzaldehyd in Ausbeuten von 75 bzw. 79% verlief, konnte das N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin nur mit 57% d.Th. erhalten werden. Liessen wir die Reaktionslösung aus ß-Pyridyl(3)-äthylamin und Acetaldehyd in absolutem Alkohol vor der Hydrierung längere Zeit stehen, dann färbte sie sich rötlich und die Ausbeute betrug schließlich nur noch 42% d.Th. Im Destillationskolben blieb der Hauptteil als dunkelrote, zähe, nicht mehr destillierbare Masse zurück, die vermutlich aus Di- oder Trimerisat bestand[26]. Eine Analyse vom Hydrochlorid des Destillats ließ ausserdem erkennen, daß es sich nicht um das reine gewünschte Produkt handelte. Durch fraktionierte Kristallisation des Pikrates konnten wir jedoch eine Verbindung erhalten, die eine für das N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin zutreffende Verbrennungsanalyse zeigte. In einer Ausbeute von 55%d.Th. gelang es, das N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin auf anderem Wege darzustellen. Dazu gingen wir nicht vom ß-Pyridyl(3)-äthylamin aus, sondern vom N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin. Dies wurde nach der zu Beginn beschriebenen Methode in das entsprechende Diacetat verwandelt, durch reduktive Esterspaltung in das Amid übergeführt und daraus durch saure Verseifung das N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin gewonnen. (Vgl. Formelbild VI S. 13). Der Mischschmelzpunkt der Pikrate zeigte keine Depression.

213. Darstellung von 2-Pyridyl(3)-morpholin

Morpholin wird technisch durch Dehydratisieren von Diäthanolamin gewonnen. In den letzten Jahren ist es häufig durch die verschiedensten Substituenten abgewandelt worden; die Derivate wurden als blutdrucksteigernde Mittel beschrieben[27].

Da die adrenalinähnliche Wirkung der von uns dargestellten ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamine nur von kurzer Dauer war, faßten wir den Plan, die Seitenkette zu einem Ring zu schließen, um dadurch den Abbau im Organismus zu erschweren. Solche Ringschlußreaktionen sind in der Literatur häufig beschrieben. Man erreichte die Dehydratisierung einmal durch einfaches Eintragen des Diäthanolamins in konz. Schwefelsäure und Stehenlassen über Nacht, oder durch Erhitzen mit konz. Schwefelsäure, verdünnter Schwefelsäure, Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure auf über 100°[27]. Amerikanische Forscher[28] erhielten Morpholinderivate in 90%-iger Ausbeute, indem sie das Diäthanolamin mit der 1-1,8-fachen Menge Oleum (10-60% SO_3) auf 180-235° erhitzten. Zur Cyclisierung vieler organischer Säuren und Ester benutzte U h l i g [29] Polyphosphorsäuren und erzielte damit sehr hohe Ausbeuten. Als weitere Vorteile dieser Methode wurden aufgeführt, daß ein mittlerer Reinheitsgrad der Ausgangsstoffe genügte, um reine Reaktionsprodukte zu erhalten, daß die Reaktion leicht eintrat und zeitsparend war und daß keine Nebenreaktionen zu befürchten waren.

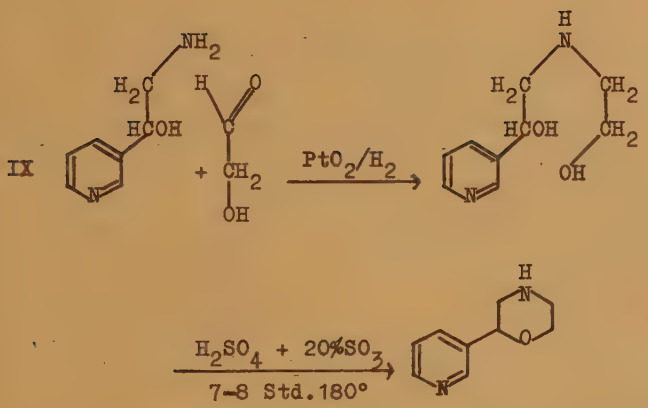
Eine gebräuchliche Methode zur Darstellung von Dialkanolaminen ist die Umsetzung von Aminoalkoholen mit Epoxyden, obgleich man befürchten muß, daß in gewissem Maße auch zwei Epoxydmoleküle mit einem Molekül Aminoalkohol reagieren werden[30,31]. B e r l i n und S y c h e v a [32] teilten mit, daß man aus einer alkoholischen Lösung von ß-Hydroxy-isopropylamin, der man unter Kühlen und Rühren eine alkoholische Lösung von Aethylenoxyd zufügt, in 95%-iger Ausbeute das entsprechende Diol erhält. Erhitzen mit konz. Schwefelsäure acht Stunden auf 170-180° führt in einer Ausbeute von 93% zum Morpholinringschluß. Die gleichen Forscher setzten Aethanolamin mit Propylenoxyd um und kamen auf diesem Wege nach Ringschluß zu C-alkylierten Morpholinen.

In Anlehnung an die Vorschrift von B e r l i n und S y c h e v a (loc.cit.) versetzten wir unter Eis-Kochsalz-

Kühlung eine alkoholische Lösung des ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamins mit einer äquivalenten Menge alkoholischer Aethylenoxydlösung (vgl. Formelbild III S. 8). Das Reaktionsgemisch wurde in einem Bombenrohr eingeschmolzen und über Nacht auf 100° erhitzt. Bereits nach einiger Zeit zeigte die Lösung eine rote Farbe, die sich im Laufe der Reaktion zu einem dunklen Rotbraun vertiefte. Bei der Aufarbeitung fiel der größte Teil des Produktes als nahezu schwarzer Destillationsrückstand an. Damit dürfte die zu Beginn dieser Arbeit erwähnte Beobachtung von R o t h (loc.lit.) bestätigt worden sein, wonach Pyridinbasen mit Aethylenoxyden in alkalischer bis neutraler Reaktion intensiv gefärbte Umsetzungsprodukte entstehen lassen.

Bei der Destillation des ersten Ansatzes gewannen wir einen Teil des Ausgangsamins als Vorlauf zurück. Das veranlaßte uns, einen Ueberschuß an Aethylenoxyd anzuwenden. Das so gewonnene Produkt bildete aber trotz Animpfens des öligen Pikrates kein kristallines Derivat, vermutlich hatte sich ein doppelt substituiertes Amin gebildet. In weiteren Versuchen mit äquivalenten Mengen Amin und Epoxyd wählten wir mildere Reaktionsbedingungen, um die unerwünschte Nebenreaktion hintan zu halten. Es wurde auch versucht, die Reaktion in benzolischer Lösung durchzuführen. Das erwies sich jedoch nicht als sehr vorteilhaft, bereits im Reagierrohr blieb eine dunkelbraune, zähe Masse zurück. Am günstigsten für die Darstellung des Pyridyl(3)-diäthylamins war ein 60-stündiges Erwärmen äquivalenter Mengen ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin und Aethylenoxyd in absolut alkoholischer Lösung.

Analog der N-Alkylierung der ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine versuchten wir, aus ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin und Glykolaldehyd zu dem gleichen Diol zu gelangen:



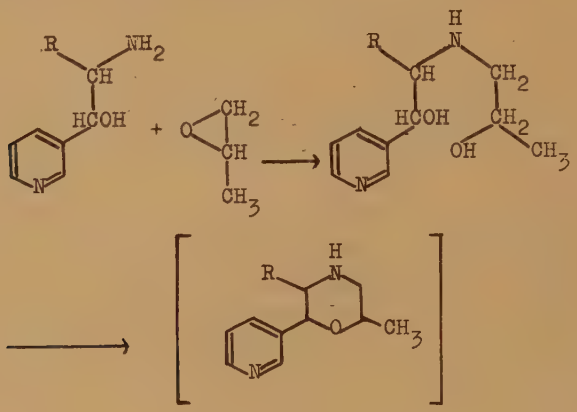
Dazu wurde der Glykolaldehyd zunächst in Alkohol längere Zeit gekocht, damit er in seiner monomeren Form vorlag[33]. Mit dem so vorbereiteten Aldehyd konnten wir in einer Ausbeute von 39% d.Th. das gewünschte Diol erhalten. Das zunächst ölige Destillat kristallisierte nach einigen Tagen vollkommen durch, woraus man schließen kann, daß man nach dieser Methode zu einem besonders reinen Produkt gelangt. Nach Animpfen konnten wir dann auch das Aethylenoxydaddukt kristallin erhalten. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Ringschlußreaktion gelang uns, indem wir das Diol mehrere Stunden mit rauchender Schwefelsäure (20% freies SO_3) auf 170 bis 180° erhitzten. Ringschlußversuche mit Polyphosphorsäure und stärkerer Schwefelsäure (60% freies SO_3) führten zur totalen Verkohlung der Verbindung. Unter gleichen Arbeitsbedingungen setzten wir das ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin und das ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisobutylamin mit Aethylenoxyd um und synthetisierten durch Dehydratisieren das 2-Pyridyl(3)-3-methylmorpholin und das 2-Pyridyl(3)-3-äthylmorpholin.

Angeregt durch den günstigen Verlauf der pharmakologischen Teste mit 2-Pyridyl(3)-3-methylmorpholin und durch die Veröffentli-

chungen von B e r l i n und S y c h e v a (loc.lit.) ließen wir verschiedene ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine mit Propylenoxyd reagieren, um nach dem Ringschluß auch am C-Atom sechs substituierte Morpholine zu erhalten. Wir konnten auch in 38%-iger Ausbeute Verbindungen isolieren, die in ihren Siedepunkten den zu erwartenden Diolen entsprechen. Ein Ringschluß gelang jedoch nicht.

X



22. Piperidinderivate

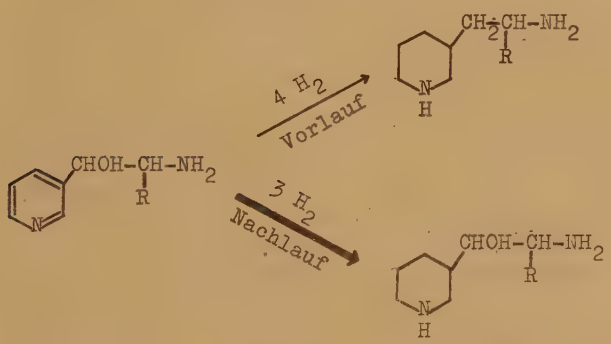
221. Darstellung von ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylaminen

Bei der Wiederholung der Versuche von B u r r u s und P o w e l l (loc.lit.), nach denen durch katalytische Hydrierung in salzsaurer Lösung aus ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin ß-Pyridyl(3)-äthylamin erhalten werden soll, kamen wir, wie bereits erwähnt, nicht zu denselben Ergebnissen. Wir konnten nicht feststellen, daß die Hydrierung nach Verbrauch von einem Mol Wasserstoff stillstand. Bei Abbruch der Hydrierung zu diesem Zeitpunkt konnten wir in der Hauptsache nur Ausgangsprodukt isolieren. Bei Zimmertemperatur und Normaldruck wurden vielmehr ohne Verzögerung 3,3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die gleiche Beobachtung machten wir bei der Hydrierung

von ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin und ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisobutylamin. Die Hydrierungszeiten betrugen jeweils 6-8 Stunden. Bei der Aufarbeitung der Hydrierungsansätze zeigte sich schließlich, daß nebeneinander zwei verschiedene Stoffe entstanden waren, die sich durch fraktionierte Destillation bequem trennen ließen. Die beiden Fraktionen entstanden etwa in gleichen Mengen. Als Vorlauf erhielten wir jeweils das zum ß-Piperidyl(3)-alkylamin völlig durchhydrierte Produkt, als Nachlauf stets das nur ringhydrierte ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylamin.

Da wir, wie im nächsten Kapitel beschrieben, die ß-Piperidyl(3)-alkylamine auf andere Weise in quantitativer Ausbeute gewinnen konnten, versuchten wir nun durch Aenderung der Arbeitsbedingungen den Nachlauf als Hauptprodukt zu erhalten. Das gelang, nachdem Versuche in 1n und 2n Salzsäure fehlgeschlagen waren, durch Hydrierung der ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamin-dihydrochloride in Eisessig. Während sich bei der Umsetzung des ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamins in Salzsäure die Ausbeuten von Vor- und Nachlauf wie 36 zu 41% verhielten, verschob sich das Verhältnis in Eisessig auf 25 zu 52%.

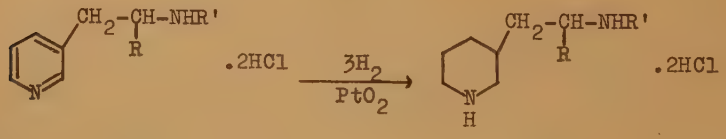
XI



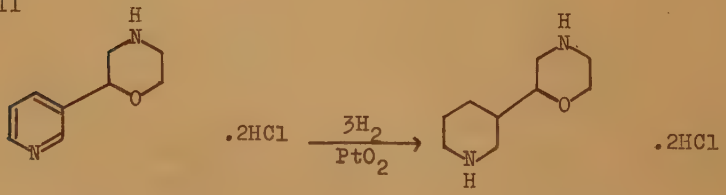
222. Darstellung der primären und sekundären ß-Piperidyl(3)-alkylamine und 2-Piperidyl(3)-morpholine

Mit Ausnahme der ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylamine ließen sich alle übrigen Piperidinderivate der im Abschnitt 21 genannten Pyridinabkömmlinge nach dem gleichen Schema darstellen. Sie sollen daher nicht in einzelnen Kapiteln, sondern im Zusammenhang besprochen werden.

Die Wiederholung der Versuche B u r r u s und P o w e l l 's (loc.lit.) zeigte, daß der Pyridinring in saurer Lösung mit Adams-PtO_2-Katalysator relativ leicht zum Piperidinring hydriert werden konnte. Damit bot sich eine einfache Methode zur Darstellung von ß-Piperidyl(3)-alkylaminen aus ß-Pyridyl(3)-alkylaminen an. Während P h i l l i p s [34] die Hydrierung in 4-Stellung in Methanol bei 3-4 Atm. Ueberdruck an Adams-Katalysator durchführte, bestätigten unsere Versuche, daß sich ß-Pyridyl(3)-alkylamin-dihydrochloride auch in wässriger Lösung bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit PtO_2-Katalysator hydrieren lassen. Die Hydrierungszeiten betrugen etwa vier Stunden, die Ausbeuten waren quantitativ. Nach der gleichen Methode ließen sich auch die N-alkylierten Amine und das 2-Pyridyl(3)-morpholin ohne Schwierigkeiten in die Piperidinderivate überführen.



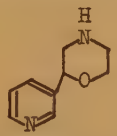
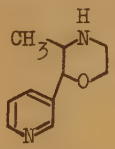
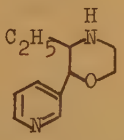
XII



R = H, Alkyl R' = H, C_2H_5, CH_2-C_6H_5

3. Pharmakologische Uebersicht

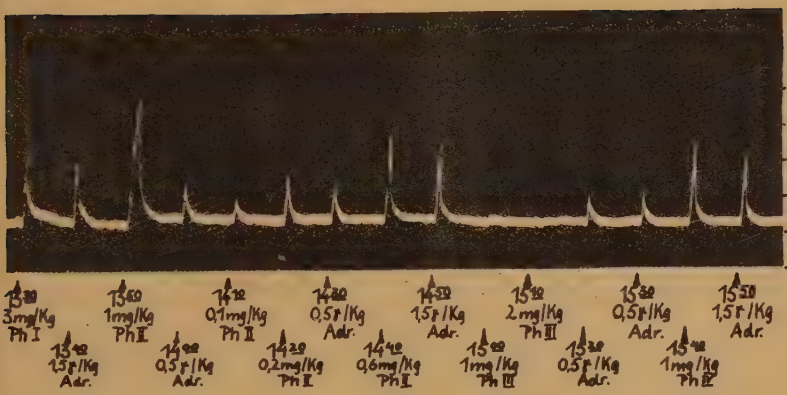
An dekapitierten Katzen wurde eine Reihe von Verbindungen auf ihre blutdrucksteigernde Wirkung getestet. Als Vergleichssubstanz diente Adrenalin.

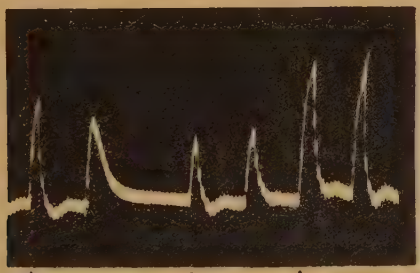
Bezeichnung	getestete Substanz Py = Pyridyl	Wirksamkeit Substanz: Adrenalin in γ	Abbau im Organism. in Min.
Ph I	Py(3)-CHOH-CH_2-NH_2 2HCl	1:2000	5
Ph II	Py(3)-CHOH-CH(CH_3)-NH_2 2HCl	1:500	5
Ph III	Py(3)-CHOH-CH_2-NH-C_2H_5	ohne Wirkung	
Ph IV	Py(3)-CHOH-CH(CH_3)-NH-C_2H_5 2HCl	1:650	5
Ph V	 . 2HCl	1:3300	15-20
Ph VI	Py(3)-CHOH-CH_2-NH-C_3H_7 2HCl	1:10000	5
Ph VII	Py(3)-CHOH-CH_2-NH-CH_2-C_6H_5 2HCl	ohne Wirkung	
Ph VIII	Py(3)-CHOH-CH(CH_3)-NH-CH_3 2HCl	1:2000	5
Ph IX	Py(3)-CHOH-CH_2NH-CH_3 2HCl	1:7500	5
Ph X	Py(3)-CHOH-CH(C_2H_5)-NH_2 2HCl	1:6000	5
Ph XI	 . 2HCl	1:1200	über 30
Ph XII	 . 2HCl	ohne Wirkung auf den Blutdruck; vermutlich zentralerregend	

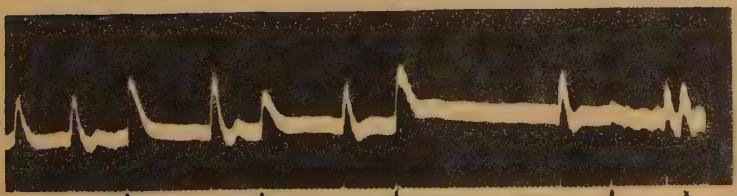
Aus dieser Tabelle ist deutlich die Abhängigkeit der pharmakologischen Wirksamkeit von der chemischen Konstitution zu erkennen: Die C-Substitution durch eine Methylgruppe (Ph II) ließ die Wirksamkeit des einfachen Oxyäthylamins auf das Vierfache steigen, während eine N-Alkylierung (Ph III, Ph VI, Ph VII, Ph IX) die blutdrucksteigernde Wirkung herabsetzte. Ebenso schwächte die Aethylierung eines C-Atoms in der Seitenkette die Blutdruckwirkung ab (Ph X). Deutlich ist auch zu verfolgen, wie C-Methylierung von N-substituierten Derivaten wieder eine Steigerung des Blutdrucks bewirkte (Ph IV, Ph VIII). Beim Vergleich der Substanzen Ph III-Ph IV und Ph VIII-Ph IX sollte man vermuten, daß Ph VIII stärker oder mindestens ebenso wirksam wäre wie Ph IV. Dieser kleine Widerspruch ist wohl dadurch zu erklären, daß die Verbindungen an zwei verschiedenen Versuchstieren getestet wurden.

In sehr eindrucksvoller Weise wurden unsere Vermutungen bestätigt, durch Morpholinringschluß eine Verlängerung der pharmakologischen Wirkung zu erzielen. Während alle Verbindungen gleich dem Adrenalin bereits nach fünf Minuten im Organismus abgebaut waren, normalisierte sich der Blutdruck nach Injektion der Morpholinderivate erst nach 20 bzw. über 30 Minuten (Ph V, Ph XI). Auch bei diesen cyclischen Verbindungen war festzustellen, daß die Einführung einer Methylgruppe eine Wirkungssteigerung zur Folge hatte. Eine Ringäthylierung ließ die blutdrucksteigernde Wirkung vermutlich in eine zentralerregende umschlagen.

Blutdruckkurven







4. Zusammenfassung

Es wurden Versuche beschrieben zur Darstellung von bisher größtenteils noch nicht bekannten Pyridyl(3)- und Piperidyl(3)-derivaten. Zur Darstellung bereits in der Literatur genannter Verbindungen wurden teilweise neue Wege gefunden, die zu besseren Ausbeuten führten.

1. Acylierte Oxyalkylamine ließen sich in sehr guten Ausbeuten durch katalytische Reduktion und saure Verseifung in die entsprechenden Desoxyverbindungen überführen.

2. Reduktive Alkylierung mit Aldehyden führte von Oxyalkylaminen oder Alkylaminen zu den N-alkylierten Verbindungen.

3. ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylamine ließen sich mit Aethylenoxyd im Einschlußrohr oder mit Glykolaldehyd durch katalytische Hydrierung zu Diolen kondensieren, die sich zum Morpholinring schließen ließen.

4. Primäre und sekundäre ß-Pyridyl(3)-alkylamine sowie Pyridyl(3)-morpholine ließen sich ohne Schwierigkeiten in meist quantitativen Ausbeuten katalytisch zu den entsprechenden Piperidinderivaten hydrieren.

5. Katalytische Reduktion von ß-Pyridyl(3)-ß-oxyalkylaminen führte nebeneinander zu ß-Piperidyl(3)-alkylaminen und ß-Piperidyl(3)-ß-oxyalkylaminen. Letztere konnten durch Aenderung der Versuchsbedingungen als Hauptprodukt erhalten werden.

6. Es wurde die Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von der chemischen Konstitution diskutiert.

5. Beschreibung der Versuche

Pyridyl(3)-nitroäthanol, $C_7H_8N_2O_3$ (I)

Molekulargewichte: Freie Base : 168,2
Hydrochlorid: 204,7

Schmelzpunkte : Hydrochlorid: 116-7°; Lit.: 116-7°

Darstellung:
Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 20 g frisch destilliertem Pyridin(3)-aldehyd in 50 ccm absolutem Alkohol mit 30 g Nitromethan und 2 g Diäthylamin versetzt und im Eisschrank stehengelassen. Die Lösung färbt sich dunkelbraun. Nach zwei Tagen wird der Alkohol im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40-50° abgedampft und der sirupartige Rückstand mit 4n alkoholischer Salzsäure angesäuert. Beim Abkühlen erhält man zunächst ein öliges Hydrochlorid, das nach Ankratzen und Stehenlassen im Eisschrank gut kristallisiert.
Ausbeute: 73,5% d.Th.

ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_7H_{10}N_2O$ (II)

Molekulargewichte: Freie Base : 138,2
Dihydrochlorid: 211,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._1$ 143°; $Kp._{0,26}$ 126°

Schmelzpunkte : Freie Base : 40°; Lit: 41°
Dihydrochlorid: 190°; Lit.: 189-90°

Darstellung:
10 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator (nach Kuhn) werden in 50 ccm Wasser mit Wasserstoff gesättigt. Zu dieser Suspension gibt man eine

Lösung von 20 g (I HCl) in 100 ccm Wasser und schüttelt in einer Wasserstoffatmosphäre. Das dritte Mol Wasserstoff wird erst nach Erwärmen des Reaktionsgefäßes aufgenommen. Zur Isolierung der freien Base wird das Wasser im Vakuum abgedampft, der gelbe Sirup mit 40%-iger KOH alkalisiert und 4 bis 5 Stunden mit Chloroform perforiert. Der Chloroformauszug wird mit wasserfreiem K_2CO_3 getrocknet, danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in einem Schwertkolben einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Das hellgelbe, zähe Oel wird nach einigen Stunden kristallin.

Man kann den Pd-$BaSO_4$-Katalysator nach dem Schütteln mit Sauerstoff ohne Verschlechterung der Ausbeuten häufiger verwenden. So lassen sich insgesamt 80 g (I HCl) portionsweise mit 10 g Katalysator zu (II) reduzieren.
Ausbeute: 68% d.Th.

Pyridyl(3)-nitroisopropanol, $C_8H_{10}N_2O_3$ (III)

Molekulargewichte: Freie Base : 182,2
Hydrochlorid: 218,7

Schmelzpunkte : Hydrochlorid: 153°: Lit.: 152-4°

Darstellung: Gemäß (I)
20 g frisch destillierter Pyridin(3)-aldehyd
50 ccm absoluter Alkohol
36 ccm Nitroäthan
6 ccm Diäthylamin
Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen.
Ausbeute: 84% d.Th.

ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_8H_{12}N_2O$ (IV)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	152,2
	Dihydrochlorid:		225,1
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,14}$ 126°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:		Ueber 200° Zers.; Lit.: Ueber 200° Zers.

Darstellung: Gemäß (II)
Ausbeute: 72% d.Th. eines zähen, gelben Oels.

Pyridyl(3)-nitroisobutanol, $C_9H_{12}N_2O_3$ (V)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	196,2
	Hydrochlorid:		232,7
Schmelzpunkte	: Hydrochlorid:		150-2°; Lit.: 146-52°

Darstellung: Gemäß (II)

22,5	g	frisch destillierter Pyridin(3)-aldehyd
50	ccm	absoluter Alkohol
40	ccm	Nitropropan
4	ccm	Diäthylamin

Das Reaktionsgemisch läßt man zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen.
Ausbeute: 79% d.Th.

ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisobutylamin, $C_9H_{14}N_2O$ (VI)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	166,2
	Dihydrochlorid:		239,1
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,28}$ 133°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:		195-200°; Lit.: 196-200°, Sintern ab 168°

Darstellung: Gemäß (II)
Die Hydriergeschwindigkeit nimmt jedoch bereits nach Aufnahme von 1/2 Mol Wasserstoff beträchtlich ab, so daß schon jetzt eine Erwärmung nötig wird.
Ausbeute: 64,5% d.Th. eines zähen, gelben Oels.

Diacetat des ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamins, $C_{11}H_{14}N_2O_3$ (VII)

Molekulargewichte:	Freie Base:	222,3
	Pikrat :	431,3
Siedepunkte	: Freie Base:	$Kp._{0,4}$ 174-6°
Schmelzpunkte	: Pikrat :	152°

Darstellung:
5 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin werden mit 20 g Essigsäureanhydrid versetzt und zunächst zwei Stunden in den Eisschrank gestellt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann noch zwei Stunden auf 100°. Nun entfernt man den Ueberschuß an Essigsäureanhydrid im Vakuum und destilliert den Rückstand im Hochvakuum aus einem Schwertkolben. Man erhält ein äußerst zähes, gelbes Oel in einer Ausbeute von 93,5% d.Th.

Die Analyse des aus Wasser umkristallisierten Pikrates zeigt folgende Werte:

Ber.: C 45,23%; H 3,80%; N 15,52%
Gef.: C 45,07%; H 3,74%; N 15,79%.

Pyridyl(3)-äthylacetamid, $C_9H_{12}N_2O$ (VIII)

Molekulargewichte:	Freie Base:	164,2
	Dipikrat :	622,4
Siedepunkte	: Freie Base:	$Kp._{0,4}$ 157-60°

Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:	145°; Lit.: 146-8°
	Dipikrat :	120°
p_H-Werte	: Freie Base :	7,5

Darstellung:
5 g (VII) werden in absolutem Alkohol an 2,5 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator (nach Kuhn) hydriert. Dabei wird die Estergruppe zu $-CH_2-$ und freier Essigsäure gespalten. Die Essigsäure läßt sich deutlich am Geruch erkennen. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ist die Hydrierung beendet. Auf einer Glasfritte saugt man den Katalysator ab, verdampft dann das Lösungsmittel im Vakuum und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Ausbeute: 88% d.Th.

Aus dem aus Wasser umkristallisierten Pikrat ergibt sich folgende Analyse:

Gef.: C 40,51%; H 3,17%; N 18,06%.

Die Berechnung der Summenformel aus diesen Resultaten ergibt $C_{21}H_{18}N_8O_{15}$ mit einem Molekulargewicht von 622,4 und zeigt an, daß das Salz zwei Moleküle Pikrinsäure gebunden hält:

Ber.: C 40,54%; H 2,92%; N 18,01%.

ß-Pyridyl(3)-äthylamin, $C_7H_{10}N_2$ (IX)

Molekulargewicht:	Freie Base :	122,2
	Dihydrochlorid:	195,1
Siedepunkte	: Freie Base :	$Kp._{0,7}$ 69-71°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:	205°; Lit.: 195-205°

Darstellung:
3,3 g (VIII) werden in 30 ccm 20%-iger HCl 15 Stunden in einem Kolben mit Rückflußkühler verseift. Die Salzsäure wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 40%-iger KOH alkalisiert und drei Stunden mit Chloroform perforiert. Man trocknet den

Chloroformauszug mit K_2CO_3 und destilliert nach Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum.
Ausbeute: 94% d.Th.

Analyse des aus Methanol umkristallisierten Dihydrochlorids:

Ber.: C 43,09%; H 6,20%; N 14,36%; Cl 36,35%
Gef.: C 43,22%; H 6,38%; N 14,32%; Cl 36,30%.

Diacetat des ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamins, $C_{12}H_{16}N_2O_3$ (X)

Molekulargewichte: Freie Base: 236,3

Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,4}$ 173°

Darstellung: Gemäß (VII)
5 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
20 g Essigsäureanhydrid
Ausbeute: 84% d.Th.

Pyridyl(3)-isopropylacetamid, $C_{10}H_{14}N_2O$ (XI)

Molekulargewichte: Freie Base: 178,2

Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,8-0,9}$ 158-61°

Darstellung: Gemäß (VIII)
Ausbeute: 88% d.Th.

ß-Pyridyl(3)-isopropylamin, $C_8H_{12}N_2$ (XII)

Molekulargewichte: Freie Base: 136,2
Dipikrat : 594,4

Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,6}$ 67°

Schmelzpunkte : Dipikrat : 178-9°

Darstellung: Gemäß (IX)
3 g Pyridyl(3)-isopropylacetamid
30 ccm 20%-ige Salzsäure
8 1/2 Stunden verseifen
Ausbeute: 78,5% d.Th.

Das aus Wasser umkristallisierte Dipikrat zeigt folgendes Analysenergebnis:

Ber.: C 40,41%; H 3,05%; N 18,85%
Gef.: C 40,55%; H 3,00%; N 18,98%.

N-Methyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_8H_{12}N_2O$ (XIII)

Molekulargewichte: Freie Base : 152,2
Dihydrochlorid: 225,1
Benzoylderivat: 360,4

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 115-8°

Schmelzpunkte : Benzoylderivat: 139-41°

Darstellung:
0,15 g Adams-Katalysator werden in 10 ccm absolutem Alkohol vorhydriert. Inzwischen löst man 3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin in 10 ccm absolutem Alkohol und tut dazu 2,1 ccm einer 40%-igen wässrigen Formalinlösung, möglichst unter Eiskühlung. Das Reaktionsgemisch läßt man 10-15 Minuten stehen und dann zu dem vorhydrierten Katalysator fließen. Es wird mit weiteren 10 ccm absolutem Alkohol nachgespült. Die Wasserstoffaufnahme tritt erst nach Erwärmen ein, läßt sich dann aber in 4-5 Stunden zu Ende führen. Man filtriert vom Katalysator ab, verdampft den Alkohol im Vakuum und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.
Ausbeute: 67% d.Th.

Die freie Base stellt ein wasserhelles, zähes Oel dar. Ein Dihydrochlorid läßt sich nur so gewinnen, daß man eine alkoholische Lösung der Base mit viel Aether versetzt und die berechnete

Menge alkoholischer Salzsäure zufließen läßt. Das Salz ist sehr hygroskopisch.

Darstellung des Benzoylderivates:
In eine eisgekühlte, mit Aether überschichtete Lösung von 1 g (XIII) in 30 ccm verdünnter NaOH läßt man in kleinen Anteilen 4,5 g Benzoylchlorid einfließen. Die Mischung wird im Eisbad so lange gerührt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist (1 Std.). Nach mehreren Tagen Stehenlassen im Eisschrank kristallisiert das dibenzoylierte (XIII) in derben Kristallen aus. Nach Umkristallisieren aus gleichen Teilen Methanol-Wasser erhält man rein weiße Nadeln.

Analyse:

Ber.: C 73,31%; H 5,59%; N 7,75%
Gef.: C 73,39%; H 5,63%; N 8,01%.

N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_9H_{14}N_2O$ (XIV)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	166,2
	Dihydrochlorid:		239,1
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,2}$ 114°
Schmelzpunkte	: Freie Base	:	83°
	Dihydrochlorid:		190-5°

Darstellung: Gemäß (XIII)
Die berechnete Menge Wasserstoff wird jedoch schon in der Kälte aufgenommen.

3	g	ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin
30	ccm	absoluter Alkohol
1,26	g	Acetaldehyd
0,15	g	Adams-Katalysator

Ausbeute: 75% d.Th.

Die freie Base, zunächst eine wasserklare Flüssigkeit, kristallisiert sehr bald und läßt sich gut aus Essigester umkristal-

lisieren.

Analyse:

Ber.: C 65,04%; H 8,48%; N 16,86%
Gef.: C 65,08%; H 8,34%; N 16,73%.

Ein Dihydrochlorid erhält man nach der zu (XIII) beschriebenen Methode. Es läßt sich aus Methanol-Aether umkristallisieren.

N-Benzyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_{14}H_{16}N_2O$ (XV)

Molekulargewichte: Freie Base : 228,3
Dihydrochlorid: 301,2

Siedepunkte : Freie Base : Kp.$_{0,2}$ 189°

Schmelzpunkte : Freie Base : 81°
Dihydrochlorid: 207-9°

Darstellung: Gemäß (XIV)

3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin
30 ccm absoluter Alkohol
3 g frisch destillierter Benzaldehyd
0,15 g Adams-Katalysator

Nach Beendigung der Hydrierung (berechnete Menge + 20%) wird der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Aether überschichtet, mit verdünnter HCl angesäuert und ausgeschüttelt. Das sekundäre Amin geht dabei in die wässrige Phase, gebildeter Benzylalkohol in den Aether. Die HCl-Phase wird sofort in überschüssige verdünnte NaOH einfließen gelassen, wobei sich das sekundäre Amin als Oel abscheidet. Es wird mit Essigester ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das Destillat kristallisiert über Nacht vollkommen durch, es läßt sich aus Essigester umkristallisieren.

Analyse der freien Base:

Ber.: C 73,65%; H 7,06%; N 12,27%
Gef.: C 73,71%; H 7,39%; N 12,32%.

N-Propyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_{10}H_{16}N_2O$ (XVI)

Molekulargewichte: Freie Base : 180,2
Dihydrochlorid: 253,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,2}$ 126-8°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 136°

Darstellung: Gemäß (XIV)

3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin
30 ccm absoluter Alkohol
1,64 g Propionaldehyd
0,15 g Adams-Katalysator

Ausbeute: 61% d.Th.

Für das aus Aethanol-Aether umkristallisierte Dihydrochlorid ergibt sich folgende Chlorbestimmung:

$Cl_{ber.}$ 28,01%; $Cl_{gef.}$ 27,79%.

N-Methyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_9H_{14}N_2O$ (XVII)

Molekulargewichte: Freie Base : 166,2
Dihydrochlorid: 239,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,2}$ 115-8°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 222-4°

Darstellung: Gemäß (XIII)

3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
30 ccm absoluter Alkohol
2 g 40%-ige wässrige Formalinlösung
0,15 g Adams-Katalysator

Ausbeute: 76% d.Th.

Die freie Base ist ein helles, klares Oel, das Dihydrochlorid ist sehr hygroskopisch. Ein Benzoylierungsprodukt konnte nicht kristallin erhalten werden.

$Cl_{ber.}$ 29,65%; $Cl_{gef.}$ 29,36%.

N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_{10}H_{16}N_2O$ (XVIII)

Molekulargewichte: Freie Base : 180,2
Dihydrochlorid: 253,1

Siedepunkte : Freie Base : Kp.$_{0,14}$ 107-10°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 232-4°

Darstellung: Gemäß (XIV)

3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
30 ccm absoluter Alkohol
1,13 g Acetaldehyd
0,15 g Adams-Katalysator

Nach Aufnahme von 1/2 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung merklich langsamer, sie kann durch Erwärmen zu Ende geführt werden.
Ausbeute: 62% d.Th.

Die freie Base ist ein wasserhelles Oel. Ein Dihydrochlorid ist selbst nach der zu (XIII) beschriebenen Methode nur schwer kristallin zu erhalten; es läßt sich aus Aethanol-Aether umkristallisieren.

$Cl_{ber.}$ 28,02%; $Cl_{gef.}$ 28,41%.

N-Benzyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_{15}H_{18}N_2O$ (XIX)

Molekulargewichte: Freie Base : 242,3
Dihydrochlorid: 315,2

Siedepunkte : Freie Base : Kp.$_{0,19}$ 163°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 210-1°

Darstellung: Gemäß (XV)

3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
30 ccm absoluter Alkohol
2,7 g frisch destillierter Benzaldehyd
0,15 g Adams-Katalysator

Ausbeute: 63% d.Th.

Für das aus Methanol-Aether umkristallisierte Salz ergibt sich folgender Chlorgehalt:

$Cl_{ber.}$ 22,51%; $Cl_{gef.}$ 22,71%.

N-Propyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_{11}H_{18}N_2O$ (XX)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	194,2
	Dihydrochlorid:		267,1
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,34}$ 119-23°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:		208-12°

Darstellung: Gemäß (XIV)

3	g	ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
30	ccm	absoluter Alkohol
1,5	g	Propionaldehyd
0,15	g	Adams-Katalysator

Ausbeute: 76% d.Th.

Das aus Methanol-Aether umkristallisierte Dihydrochlorid zeigte folgenden Chlorgehalt:

$Cl_{ber.}$ 26,55%; $Cl_{gef.}$ 26,51%.

N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin, $C_9H_{14}N_2$ (XXI)

Molekulargewichte:	Freie Base:		150,2
	Dipikrat	:	608,4
Siedepunkte	: Freie Base:		$Kp._{0,6}$ 75°
Schmelzpunkte	: Dipikrat	:	167-8°

Darstellung A: Gemäß (XIV)

1,9	g	ß-Pyridyl(3)-äthylamin
30	ccm	absoluter Alkohol
0,87	g	Acetaldehyd
0,2	g	Adams-Katalysator

Eine Analyse des Dihydrochlorids läßt erkennen, daß der nach diesem Verfahren dargestellte Stoff nicht aus dem reinen gewünschten Produkt besteht. Durch fraktionierte Kristallisation des Pikrats läßt sich aber eine reine Substanz gewinnen, die richtige Analysendaten liefert:

Ber.: C 41,45%; H 3,31%; N 18,42%
Gef.: C 41,15%; H 3,34%; N 18,19%.

Darstellung B:
3,3 g N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin werden mit 15 g Essigsäureanhydrid gemäß (VII) zum entsprechenden Diacetat kondensiert.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$: Molekulargewichte: Freie Base: 250,3
Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,4}$ 156-8°

Ausbeute: 81% d.Th.

3,5 g des Diacetats werden gemäß (VIII) hydriert zum entsprechenden Acetamid.

$C_{11}H_{16}N_2O$: Molekulargewichte: Freie Base: 192,3
Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,4}$ 137-40°

Ausbeute: 75% d.Th.

1,5 g des Acetamids werden analog (IX) verseift. Bei der Hochvakuumdestillation erhält man zwei Fraktionen. Der Vorlauf besteht aus reinem N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin.

$C_9H_{14}N_2$: Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,5}$ 73-4°
Schmelzpunkte: Dipikrat : 168°; keine Depression mit dem nach A gewonnenen Produkt.

Das aus Wasser umkristallisierte Dipikrat ergibt folgende Analyse:

Ber.: C 41,45%; H 3,31%; N 18,42%
Gef.: C 41,84%; H 3,38%; N 18,43%.

Ausbeute: 55% d.Th.

Der Nachlauf, $Kp._{0,4}$ 128-30°, wurde nicht weiter untersucht.

N-Benzyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin, $C_{14}H_{16}N_2$ (XXII)

Molekulargewichte: Freie Base : 212,3
Dihydrochlorid: 285,2

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 153-5°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 196°

Darstellung: Analog (XV)

1,9 g ß-Pyridyl(3)-äthylamin
30 ccm absoluter Alkohol
2,15 g frisch destillierter Benzaldehyd
0,2 g Adams-Katalysator

Ausbeute: 79% d.Th.

Analyse des aus schwach verdünntem Aethanol umkristallisierten Dihydrochlorids:

Ber.: C 58,95%; H 6,36%; N 9,82%; Cl 24,86%
Gef.: C 58,63%; H 6,29%; N 9,77%; Cl 24,53%.

N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-isopropylamin, $C_{10}H_{16}N_2$ (XXIII)

Molekulargewichte: Freie Base: 164,3
Dipikrat : 622,5

Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,5-0,6}$ 72-4°

Schmelzpunkte : Dipikrat : 150-1°

Darstellung: Analog (XIV)

1	g	ß-Pyridyl(3)-isopropylamin
20	ccm	absoluter Alkohol
0,42	g	Acetaldehyd
0,2	g	Adams-Katalysator

Ausbeute: 75% d.Th.

Analyse des aus Wasser umkristallisierten Dipikrates:

Ber.: C 42,45%; H 3,56%; N 18,00%
Gef.: C 43,11%; H 3,63%; N 17,98%.

Pyridyl(3)-diäthanolamin, $C_9H_{14}N_2O_2$ (XXIV)

Molekulargewichte:	Freie Base:	182,2
	Dipikrat :	640,4
Siedepunkte :	Freie Base:	$Kp._{0,54}$ 180-5°
Schmelzpunkte :	Freie Base:	90° (Aethanol-Aether)
	Dipikrat :	172° (Wasser)

Darstellung A:
2 g Glykolaldehyd werden in 12 ccm absolutem Alkohol 14 Stunden am Rückfluß gekocht und dann mit 3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin analog (XIII) hydriert unter Verwendung von 0,2 g Adams-Katalysator. Das ölige Destillat kristallisiert nach einigen Tagen vollkommen durch.
Ausbeute: 39% d.Th.

Darstellung B:
5 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin werden in 15 ccm absolutem Alkohol gelöst, unter Eis-Kochsalz-Kühlung vermischt mit 16 ccm einer alkoholischen Aethylenoxydlösung (1 ccm = 0,1 g Aethylenoxyd) und 60 Stunden im Einschlußrohr auf 40° erwärmt. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft ist, destilliert man den Rückstand im Hochvakuum.
Ausbeute: 52% d.Th.

Nach Animpfen kristallisiert auch dies Produkt vollkommen durch.

2-Pyridyl(3)-morpholin, $C_9H_{12}N_2O$ (XXV)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	164,2
	Dihydrochlorid:		237,1
	Dipikrat	:	622,4
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,11}$ 98-100°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:		212-4° (Aethanol-Aether)
	Dipikrat	:	212° (Wasser)

Darstellung:
2 g Pyridyl(3)-diäthanolamin werden mit 8-9 g rauchender Schwefelsäure (20% SO_3) 7-8 Stunden auf 170° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 20 ccm Wasser verdünnt, mit 40%-iger NaOH neutralisiert, mit K_2CO_3 ausgesalzen und 6 Stunden mit Chloroform perforiert. Der Chloroformextrakt zeigt eine deutliche Blaufluoreszenz.

Nach dem Trocknen mit K_2CO_3 wird das Chloroform abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. In einer Ausbeute von 63,5% d.Th. erhält man eine wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit.

Das aus Aethanol-Aether umkristallisierte Dihydrochlorid ergab folgende Analyse:

Ber.: C 45,70%; H 5,92%; N 11,83%; Cl 29,90%
Gef.: C 45,69%; H 5,83%; N 11,91%; Cl 29,80%.

2-Pyridyl(3)-3-methylmorpholin, $C_{10}H_{14}N_2O$ (XXVI)

Molekulargewichte:	Freie Base	:	178,1
	Dihydrochlorid:		251,1
Siedepunkte	: Freie Base	:	$Kp._{0,03}$ 106-8°
Schmelzpunkte	: Dihydrochlorid:		235-40° (Sublimation)

Darstellung des Diols: Gemäß (XXIV)

5 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
15 ccm absoluter Alkohol
14,5 ccm Aethylenoydlösung
70 Std. bei 40° im Einschlußrohr
Siedepunkte: Freie Base: $Kp._{0,006}$ 170-5°
Ausbeute: 38% d.Th.

Ringschluß und Aufarbeitung: Analog (XXV)
Ausbeute: 50% d.Th.

Das aus Aethanol-Aether umkristallisierte Dihydrochlorid zeigt folgenden Chlorgehalt:

$Cl_{ber.}$ 28,25%; $Cl_{gef.}$ 28,20%.

2-Pyridyl(3)-3-äthylmorpholin, $C_{11}H_{16}N_2O$ (XXVII)

Molekulargewichte: Freie Base : 192,3
Dihydrochlorid: 265,2
Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,17}$ 115°
Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 218-20° (Sublimation)

Darstellung des Diols: Gemäß (XXIV)

5 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisobutylamin
15 ccm absoluter Alkohol
13,25 ccm Aethylenoxydlösung
60 Std. bei 60° im Einschlußrohr
Siedepunkt: Freie Base: $Kp._{0,01}$ 184-8°
Ausbeute: 31% d.Th.

Ringschluß und Aufarbeitung: Analog (XXV)
Ausbeute: 40% d.Th.

Das aus Aethanol-Aether umkristallisierte Dihydrochlorid zeigt folgenden Chlorgehalt:

$Cl_{ber.}$ 26,74; $Cl_{gef.}$ 26,71%.

ß-Piperidyl(3)-äthylamin, $C_7H_{16}N_2$ (XXVIII) neben

ß-Piperidyl(3)-ß-oxyäthylamin, $C_7H_{16}N_2O$ (XXIX)

(XXVIII) Molekulargewichte: Freie Base : 128,2
Dihydrochlorid: 201,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 56°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 182-3°

(XXIX) Molekulargewichte: Freie Base : 144,2
Dihydrochlorid: 217,1 + 1/2 H_2O

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 110-2°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 169-70°

Darstellung:
0,3 g Adams-Katalysator werden in 10 ccm Wasser vorhydriert. Nach der Sättigung mit Wasserstoff, wird das Wasser gegen Eisessig ausgetauscht. Zu dieser Suspension tut man eine Lösung von 3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyäthylamin-dihydrochlorid in 50 ccm Eisessig und schüttelt in der Hydrierente. Bei Zimmertemperatur und Normaldruck werden ohne Verzögerung 3,3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach Beendigung der Hydrierung wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum unter Stickstoff eingedampft, mit 40%-iger KOH alkalisiert, mit K_2CO_3 ausgesalzen und 4 Stunden mit Chloroform perforiert. Man trocknet den Chloroformextrakt mit K_2CO_3, entfernt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Dabei erhält man zwei gut trennbare Fraktionen:

1. Als Vorlauf ß-Piperidyl(3)-äthylamin in einer Ausbeute von 25% d.Th. Ein Dihydrochlorid ist leicht zu haben durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zur freien Base.

   Analyse des aus Aethanol umkristallisierten Salzes:

   $Cl_{ber.}$ 35,25%; $Cl_{gef.}$ 35,13%.

2. Als Nachlauf ß-Piperidyl(3)-ß-oxyäthylamin in einer Ausbeute von 52% d.Th. Ein Dihydrochlorid ist auch hier leicht zu erhalten. Das im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Salz zeigte folgendes Analysenergebnis:

Ber.: C 38,72%; H 8,63%; N 12,90%
Gef.: C 38,46%; H 8,51%; N 12,78%.

ß-Piperidyl(3)-isopropylamin, $C_8H_{18}N_2$ (XXX) neben

ß-Piperidyl(3)-ß-oxyisopropylamin, $C_8H_{18}N_2O$ (XXXI)

(XXX) Molekulargewichte: Freie Base : 142,2
Dihydrochlorid: 215,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 58-62°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 208°

(XXXI) Molekulargewichte: Freie Base : 158,2
Dihydrochlorid: 231,1

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,4}$ 110-2°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 237°

Darstellung: Gemäß (XXVIII) und (XXIX)
3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisopropylamin
50 ccm Eisessig
0,3 g Adams-Katalysator
Ausbeuten: Vorlauf 15% d.Th.; Nachlauf 33,5% d.Th.

Analysen der aus Methanol-Aether umkristallisierten Dihydrochloride:

Vorlauf : Ber.: C 44,65%; H 9,37%; N 13,02%; Cl 32,96%
Gef.: C 44,54%; H 9,19%; N 13,02%; Cl 33,06%

Nachlauf: Ber.: C 41,56%; H 8,72%; N 12,12%; Cl 30,68%
Gef.: C 41,71%; H 8,78%; N 12,11%; Cl 30,67%.

ß-Piperidyl(3)-isobutylamin, $C_9H_{20}N_2$ (XXXII) neben

ß-Piperidyl(3)-ß-oxyisobutylamin, $C_9H_{20}N_2O$ (XXXIII)

(XXXII) Molekulargewichte: Freie Base : 156,3
Dihydrochlorid: 229,2

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,7}$ 81°

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 206-7° (Aethanol)

(XXXIII) Molekulargewichte: Freie Base : 172,3

Siedepunkte : Freie Base : $Kp._{0,7}$ 123°

Darstellung: Gemäß (XXVIII) und (XXIX)
3 g ß-Pyridyl(3)-ß-oxyisobutylamin
50 ccm Eisessig
0,3 g Adams-Katalysator
Ausbeuten: Vorlauf 27% d.Th.; Nachlauf 51,5% d.Th.

Analysen:
Vorlauf $Cl_{ber.}$ 30,94%; $Cl_{gef.}$ 30,97%.

In quantitativer Ausbeute erhält man das

ß-Piperidyl(3)-äthylamin

nach folgender Methode:

0,75 g ß-Pyridyl(3)-äthylamin-dihydrochlorid werden in 15 ccm Wasser gelöst und in der Schüttelente an 50 mg Adams-Katalysator hydriert. Nach Verbrauch von 3 Mol Wasserstoff steht die Hydrierung still. Man filtriert vom Katalysator ab, verdampft das Wasser unter Stickstoff im Vakuum und nimmt den zähen öligen Rückstand in Alkohol auf. Nach Ankratzen erhält man ein weißes Dihydrochlorid, das nach dem Umkristallisieren aus Aethanol bei 183° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit (XXVIII 2HCl) zeigt keine Depression.

$Cl_{ber.}$ 35,25%; $Cl_{gef.}$ 35,13%.

ß-Piperidyl(3)-isopropylamin-dihydrochlorid und ß-Piperidyl(3)-isobutylamin-dihydrochlorid lassen sich nach der gleichen Methode in quantitativer Ausbeute gewinnen.

N-Aethyl-ß-piperidyl(3)-äthylamin, $C_9H_{20}N_2$ (XXXIV)

Molekulargewichte: Freie Base : 156,3
Dihydrochlorid: 229,2

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 218-9°

Darstellung:
0,8 g N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin werden in 20 ccm n HCl gelöst und an 0,15 g Adams-Katalysator in der Schüttelente hydriert. Bis zum Stillstand der Hydrierung werden 3 Mol Wasserstoff verbraucht. Nachdem man den Katalysator abfiltriert hat, dampft man im Vakuum zur Trockene ein und erhält dabei als Rückstand ein weißes Dihydrochlorid, das sich aus Aethanol-Aether umkristallisieren läßt. Es stellt reines N-Aethyl-ß-piperidyl(3)-äthylamin dar:

Ber.: C 47,16%; H 9,68%; N 12,22%; Cl 30,90%
Gef.: C 47,30%; H 9,68 ; N 12,24%; Cl 31,04%.

N-Aethyl-ß-piperidyl(3)-isopropylamin, $C_{10}H_{22}N_2$ (XXXV)

Molekulargewichte: Freie Base: 170,3
Dipikrat : 628,5

Siedepunkte : Freie Base: $Kp._{0,5}$ 68°

Schmelzpunkte : Dipikrat : 176° (verd. Alkohol)

Darstellung: Gemäß (XXXIV)
0,5 g N-Aethyl-ß-pyridyl(3)-isopropylamin
20 ccm n HCl
0,1 g Adams-Katalysator

Den Eindampfrückstand alkalisiert man mit 40%-iger KOH und schüttelt die alkalisch-wässrige Lösung mehrmals mit Chloroform aus. Man trocknet die vereinigten Chloroformauszüge mit K_2CO_3, entfernt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.
Ausbeute: 86% d.Th.

N-Benzyl-ß-piperidyl(3)-äthylamin, $C_{14}H_{22}N_2$ (XXXVI)

Molekulargewichte: Freie Base : 218,3
Dihydrochlorid: 291,3

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 242-3° (Sintern ab 236°)

Darstellung: Gemäß (XXXIV)
1 g N-Benzyl-ß-pyridyl(3)-äthylamin
20 ccm n HCl
0,15 g Adams-Katalysator
Die Ausbeute war quantitativ.

Von dem aus Aethanol-Aether umkristallisierten Dihydrochlorid wurde folgende Analyse erhalten:

Ber.: C 57,72%; H 8,31%; N 9,62%
Gef.: C 57,37%; H 8,45%; N 9,55%.

2-Piperidyl(3)-morpholin, $C_9H_{18}N_2O$ (XXXVII)

Molekulargewichte: Freie Base : 170,3
Dihydrochlorid: 243,2

Schmelzpunkte : Dihydrochlorid: 310° (langsame Zers. ab 270°)

Darstellung: Gemäß (XXXIV)

2	g	2-Pyridyl(3)-morpholin-dihydrochlorid
30	ccm	Wasser
0,2	g	Adams-Katalysator

Aus einem Gemisch von Aethanol und wenig Methanol läßt sich das gewonnene Dihydrochlorid umkristallisieren; es ergibt sich daraus folgende Analyse:

Ber.: C 44,45%; H 8,29%; N 11,52%; Cl 29,16%
Gef.: C 44,28%; H 8,47%; N 11,25%; Cl 29,03%.

6. Literaturverzeichnis

1. Kaufmann	Arzneimittelsynthese, 183 Springer-Verlag, Berlin 1953
2. Zymalkowski	Arch. Pharmaz. 291/63, 12 (1958)
	Arch. Pharmaz. 289/61, 52 (1956)
3. Burrus u. Powell	Am. Soc. 67, 1468 (1945)
4. Roth	Mitt. dtsch. Pharmaz. Ges. 11, 175 (1959)
5. Org. Synth.	Coll. Vol. I, 463
6. Niemann u. Hays	Am. Soc. 64, 2288 (1942)
7. Dornow u. Schacht	Ber. 80, 505 (1947)
8. Burger u. Walter jr.	Am. Soc. 72, 1988 (1950)
9. Merz u. Stolte	Arch. Pharmaz. 292/64, 496 (1959)
10. Zymalkowski	Arch. Pharmaz. 287/59, 505 (1954)
11. Kuhn	Angew. Chem. 24, 785 (1955)
12. Houben-Weyl	Stickstoffverbindungen II, 618
13. Bergmann	Ber. 55, 2796 (1922)
	Chem. Reviews 53, 309 (1953)
14. Knorr u. Mathes	Ber. 34, 3484 (1901)
15. Bergmann, Gil-Ao u. Pinchals	Am. Soc. 75, 358 (1953)
16. Heterocyclic Compounds	Vol. 5, 392
17. Cope u. Hancock	Am. Soc. 64, 1503 (1942)
	Am. Soc. 66, 1452 (1944)
	Org. Synth. 26, 38 (1946)
	Am. Soc. 66, 1738 (1944)
Hancock u. Mitarb.	Am. Soc. 66, 1747 (1944)
18. Senkus	Am. Soc. 67, 1515 (1945)
19. Pfanz u. Kirchner	Liebigs Ann. Chem. 614, 149 (1958)
20. Feigl u. Anger	Mikrochim. Acta 1, 138 (1937)
Feigl	Spot Tests in Organic Analysis, 260 (1956)

21. Phillips	Am. Soc. 78, 4441 (1956)
22. Doering u. Weil	Am. Soc. 69, 2461 (1947)
23. Reich u. Livine	Am. Soc. 77, 4913 (1955)
	Am. Soc. 77, 5434 (1955)
24. Magnus u. Livine	Am. Soc. 78, 4127 (1956)
25. Wegler u. Pieper	Ber. 83, 1 (1950)
26. Merz u. Stolte	Arch. Pharmaz. 293/65, 92 (1960)
27. E.P. 791416	Ref. Chem. Zentralbl. 1959, S. 4244
Oe.P. 1096246	Ref. Chem. Zentralbl. 1958, S. 1376
F.P. 1094167	Ref. Chem. Zentralbl. 1958, S. 1986
28. A.P. 2777846	Ref. Chem. Zentralbl. 1958, S. 8762
29. Uhlig	Angew. Chemie 1954, 435
30. Roth	Arch. Pharmaz. 292/64, 76 (1959)
	Arch. Pharmaz. 292/64, 72, 194 (1959)
31. Adams u. Segur	Am. Soc. 45, 785 (1923)
32. Berlin u. Sycheva	Russische Originalliteratur
	Ref. C.A. 44, 7853 (1950) und
	Synth. Meth. 6, Nr. 345
33. Beilsteins Handb.	Bd. 1, (417)
34. Phillips	Am. Soc. 79, 2836 (1957)

L e b e n s l a u f

Am 16. Mai 1931 wurde ich, Friedrich Otto Ernst K o p p e , als Sohn des Elektromeisters Fritz Koppe und dessen Ehefrau Anni Koppe, geb. Fulda in Etelsen bei Bremen geboren. Nach vier Grundschuljahren in Etelsen (1937-1941) besuchte ich die Oberschule für Jungen an der Dechanatstraße in Bremen und bestand dort im Februar 1950 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1950 begann ich das Chemiestudium an der Erweiterten Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg, wechselte im Sommersemester 1954 zur Universität Münster und spezialisierte mich auf Lebensmittelchemie. Im Sommersemester 1955 ging ich zur Universität Kiel und legte im Herbst des gleichen Jahres das Lebensmittelchemiker-Vorexamen ab. Anschließend absolvierte ich an der Staatlichen Chemischen Untersuchungsanstalt in Bremen eine 1 1/2-jährige Praktikantenzeit und bestand im Sommer 1957 an der Universität Kiel das Lebensmittelchemiker-Hauptexamen.

Am 1. Februar 1958 begann ich in Kiel meine Doktorarbeit, die ich vom Herbst 1959 in Hamburg fortsetzte. Am Ende des Wintersemesters 1959/60 schloß ich die praktischen Arbeiten für meine Dissertation ab.

Meine akademischen Lehrer waren:

Die Herren Professoren Dr. Baumeister, Dr. Behrens, Dr. Graßmann, Dr. Heß, Dr. Hofmann, Dr. Kaufmann, Dr. Klement, Dr. Klemm, Dr. Malorny, Dr. Mevius, Dr. Micheel, Dr. Rosenmund, Dr. Schultz, Dr. Strohecker, Dr. Strugger und Dr. Zymalkowski.